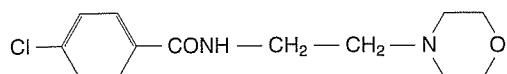


Lékové profily

moclobemidum

 $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$

m. h. 268,74

Obr. 1a Strukturní chemický vzorec moclobemidu

Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., MRCPsych.

Psychiatrická klinika 3. LF UK
a Psychiatrické centrum, Praha

Farmakologická skupina

Antidepresivum, reverzibilní a selektivní inhibitor monoaminoxidázy typu A.

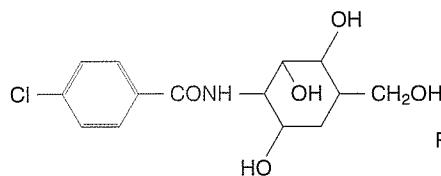
Souhrn

Moclobemid je reverzibilní a selektivní inhibitor izoenzymu MAO-A. Vazba moclobemidu k MAO-A je *in vitro* poměrně slabá, avšak přesto více než 167krát selektivnější než vazba k MAO-B. Nicméně *in vivo* je inhibiční aktivita MAO-A mnohem silnější, zřejmě díky dosud ne zcela známým aktivním metabolitům. Tato vazba je reverzibilní. Aktivita MAO-A se plně obnoví během 16 hodin. To je hlavní rozdíl moclobemidu oproti starším IMAO, které blokovaly oba izoenzymy (MAO-A i MAO-B) neselektivně a irreverzibilně. Moclobemid snižuje plazmatické hladiny metabolitů katecholaminů a serotoninu. *In vitro* se neprokázala významnější vazba k muskarinovým, dopaminovým, serotoninovým, adrenergním, histamino-vým, benzodiazepinovým a opiatovým receptorům.

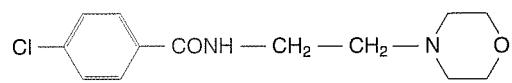
Potenciace hypertenzní reakce po perorálně podaném tyraminu byla u moclobemidu přibližně 8 až 16krát slabší než u *tranylcyprominu*, resp. *phenelzínu*. Reakce odezněla do tří dnů, zatímco u zmíněných starších inhibitorů pře-

Obr. 1b Chemická struktura Ro 10-2878, moclobemidu a 2 substituovaných benzamidových neuroleptik, metoclopramidu a sulpiridu.

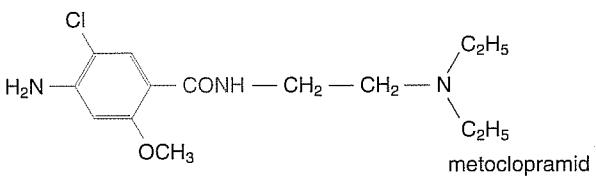
Podle [1] - Da Prada et al., 1994.



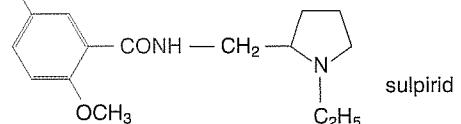
Ro 10-2878



moclobemid

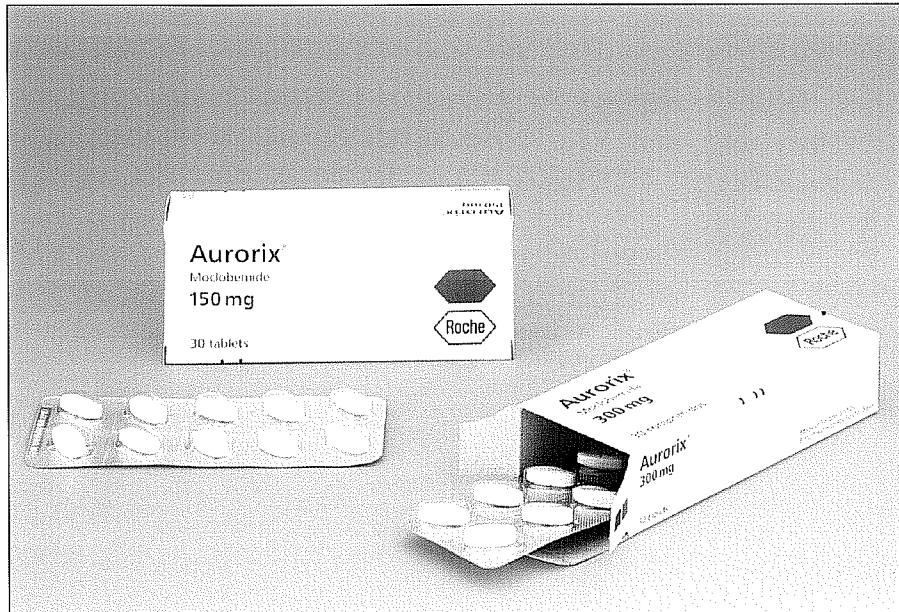


metoclopramid



sulpirid

Léčivé přípravky, obsahující moclobemid, registrované v ČR



trvávala nejméně 4, resp. 8 dní. Vzhledem k tomu, že potenciuje presorickou odezvu vyvolanou tyraminem nebo jinými nepřímými sympathomimetiky pouze slabě, není třeba přísná dietní omezení, vylučující tyramin, dodržovat tak, jako u jiných inhibitorů monoaminoxidázy (MAO). Moclobemid prakticky neovlivňuje REM spánek a nemá významnější vliv na kognitivní a psychomotorické funkce.

Moclobemid se po jednorázovém perorálním podání téměř úplně vstřebává. Biologická dostupnost po perorálním podání se však pohybuje mezi 44 a 69 % díky efektu prvního průchodu játry (first pass effect). Při opakování dávkách se tento stupeň násytí, takže biologická dostupnost stoupá na více než 80 %. Moclobemid se z 50 % váže na plazmatické bílkoviny; distribuční objem se pohybuje mezi 76 a 134 litry. Moclobemid je široce metabolizován na nejméně 19 různých metabolitů, z nichž alespoň dva mají také inhibiční účinky na MAO-A. Biologický eliminační poločas moclobemidu je přibližně 1-2 hodiny. Primárně se vyučuje močí ve formě metabolitů. Věk a ledvinové funkce nemají významný vliv na farmakokinetiku moclobemidu, nicméně vylučování je narušeno u pacientů s jaterním poškozením.

Terapeutický profil moclobemidu je podobný klinickým účinkům klasických tricyklických antidepresiv imipraminového typu (TCA), selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu do presynaptických zakončení (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors), inhibitorů monoaminoxidázy staršího typu (*tranylcypromin*) a *maprotilinu*. Metaanalýza klinických studií naznačuje, že moclobemid je stejně účinný jako *clomipramin*, s výjimkou pacientů trpících těžkou depresí. Většina studií také shledává moclobemid přibližně stejně účinným jako *fluoxetin*. V jednom případě se zjistil podobný vliv moclobemidu a fluoxetinu na ukazatele kvality života po léčbě (jíž) do 12 týdnů. Moclobemid je také dobře účinný a snášený u pacientů ve vyšším věku. Pro hodnocení účinku moclobemidu na proložení farmakorezistentní deprese je málo údajů. Moclobemid, zdá se, zvyšuje v těchto případech účinnost TCA a SSRI, ale současně s antidepresivy, která mají serotoninergní vlastnosti, by se měl podávat jenom s maximální opatrností.

Moclobemid se ukázal být účinný i při farmakoterapeutickém zvládání sociální fobie a u dalších psychiatrických poruch. Na základě dat získaných z klinických pokusů zahrnujících celkem 1 600 pacientů se zdá, že frekvence nejčastějších nežádoucích účinků moclobemidu není významně vyšší než u placeboa, s výjimkou závrati, nau-

zey a nespavosti, které byly u pacientů léčených moclobemidem hlášeny častěji než u pacientů s placeboem. Moclobemid postrádá nežádoucí účinky některých jiných antidepresiv zprostředkovávané receptory muskarinovými (sucho v ústech, zácpa, rozmazané vidění, retence moči), α_1 -adrenergními (ortostatické kolapsy) a histaminovými (útlum). Celkově lze snášenlivost moclobemidu přirovnat k SSRI, které však přece jenom vyvolávají více gastrointestinálních nežádoucích účinků. Dobrá snášenlivost moclobemidu se projevuje zejména při dlouhodobé léčbě u starších pacientů. Avšak pozor, bylo popsáno několik fatálních případů serotoninového syndromu (serotoninový syndrom zahrnuje příznaky z oblasti zažívacího traktu - abdominální křeče, meteorismus, diareea; neurologické - tremor, myoklonus, dysartrie, inkordination; kardiovaskulární - tachykardie, hypertenze; psychiatrické - elevate/rezonance manické nálady, tachypsichismus, logorea, amence; a jiné - hyperhidroza, kardiovaskulární kolaps až smrt) při kombinaci předávkování moclobemidu s *clomipraminem*, *citalopramem* nebo *fluoxetinem*.

Moclobemid by měl být kombinován se SSRI pouze v nejnutnějších případech a s maximální opatrností. Totéž se týká *pethidinu* a *dextromethorphanu*. Vylučování moclobemidu je výrazně sníženo současným podáváním *cimetidinu*. Předpokládá se zesílení a prodloužení účinku při současném systémovém užití sympathomimetik. Interakce s alkoholem, *digoxinem* a *phenprocoumonem* nebyly pozorovány.

Moclobemid se dávkuje v rozmezí 300-450 mg/den. Nejvyšší doporučované dávky se pohybují okolo 600 mg/den, ve studiích týkajících se sociální fobie až 750 mg/den. Navzdory volnějším dietním opatřením se přece jen nedoporučuje konzumace většího množství potravin bohatých na tyramin. Obvyklá nutná perioda bez léků ("wash-out" perioda), která se požaduje při přechodu z IMAO na jiná antidepresiva, zde není nutná. Dávkování není třeba měnit při ledvinových poruchách. Při jaterních lézích by se měla dávka snížit na polovinu až třetinu.

Chemické vlastnosti

Historie syntézy moclobemidu je v moderní psychofarmakologii ojedinělá tím, že zahrnuje souhrn různých náhod a okolností a je vzácným případem "serendipity" (náhlý, nečekaný, osvícený objev). Původně šlo o řadu benzamidových derivátů s antivirovou účinností, u nichž se navíc a celkem neočekávaně zjistily antihyperlipidické účinky. Ve snaze získat látku selektivně snižující hladinu lipidů, byla v prosinci 1972 (v laboratořích firmy Roche v Ba-

sileji) vyměněna glukosaminová skupina u látky Ro 10-2878 za skupinu morfolinoethylaminovou - obr. 1a,b.

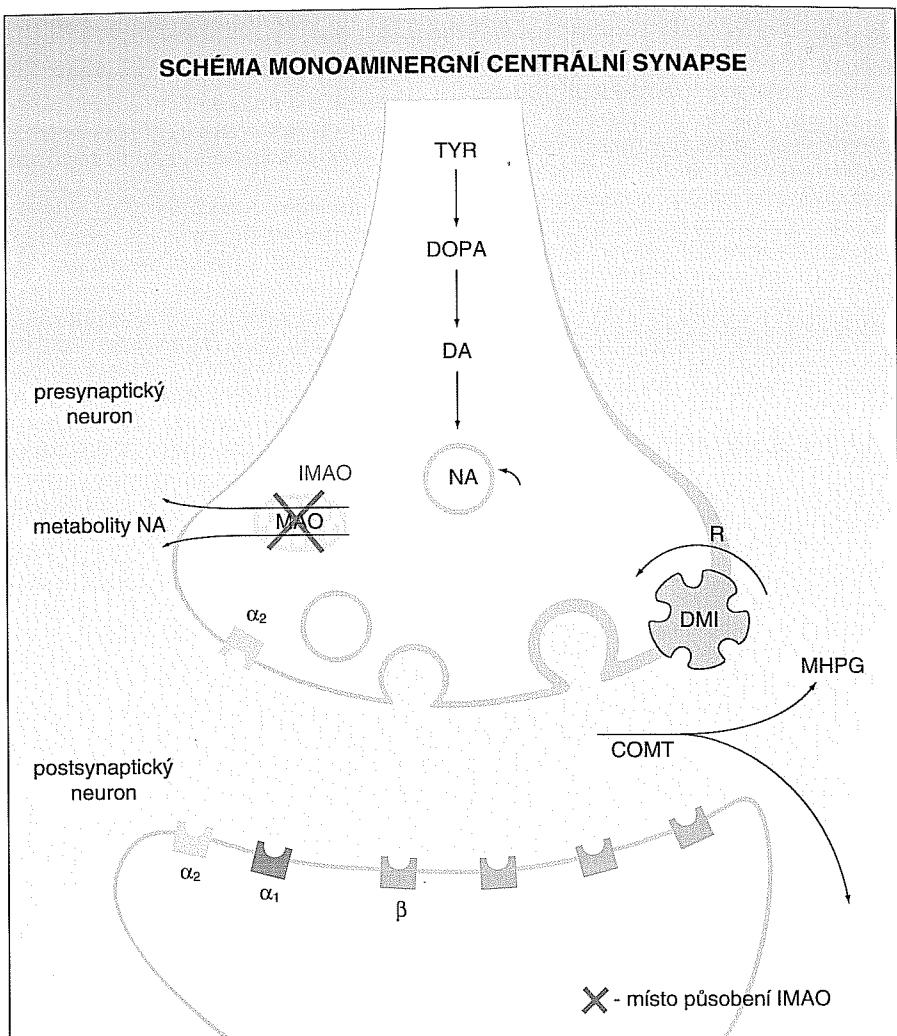
Výsledek byl nejprve zklamáním, protože vzniklá látka ztratila jak antivirové, tak antihyperlipidické schopnosti. Jelikož však takto vzniklá látka vykazovala strukturní podobnosti se dvěma substituovanými benzamidy, neuroleptiky *sulpiridem* a *metoclopramidem*, byl moclobemid postoupen širokému neurofarmakologickému screeningu, kterým se měly zjistit možné neuroleptické účinky. I tento přístup však zklamal. Negativní výsledky (např. nulová interakce s dopaminovými D-receptory) ovšem poskytly informace, které nakonec vedly k témuž náhodnému zjištění, že moclobemid by mohl být reverzibilním inhibitorem monoaminoxidázy A [2,3]. Ukázalo se, že látka zvyšuje hladiny endogenních monoaminů (dopamin, noradrenalin, adrenalin a serotonin) a výrazně snižuje hladiny jejich odpovídajících hlavních metabolitů (3,4-dihydroxyfenyleoctová kyselina - DOPAC a kyselina homovanilová - HVA z dopaminu, 3-methoxy-4-hydroxyfenzylethylenglykol - MHPG z noradrenalinu a 5-hydroxyindoloctová - 5-HIAA ze serotoninu). Vývoj dalších reverzibilních inhibitorů MAO-A, *minaprinu* a *bazaprinu*, potvrdil, že za interakci s aktivním místem na MAO-A je zodpovědná morfolinová, a nikoli benzamidová skupina.

Moclobemid je tedy chemicky p-chlor-N-(2-morfolinoethyl)benzamid, obr. 1a. Byl vyvinut jako první benzamidové antidepresivum s označením Ro 11-1163. Je poměrně lipofilní, ale při nízkém pH je rovněž rozpustný ve vodě. Vstřebání ze střeva je tudíž rychlé a úplné a průchod hematoencefalickou bariérou dosatečný.

Mechanismus účinku

Biogenní monoaminy, které představují jedny z nejdůležitějších neuropřenašečů v mozku, jsou metabolizovány enzymem monoaminoxidázu (MAO). MAO odbourává také xenobiotické aminy, jako tyramin, fenylethylamin a tryptamin, a to jak v mozku, tak na periferii. MAO se vyskytuje ve dvou funkčních formách: MAO-A a MAO-B, které se mezi sebou liší jak v afinitě k různým substrátům, tak ve specifitě různých inhibitorů a v nepslední řadě i tkáňovou distribucí [4]. MAO-A deaminuje především adrenalin, noradrenalin a serotonin, zatímco MAO-B je selektivnější pro fenylethylamin a benzylamin. Tyramin a dopamin jsou deaminovány oběma izoenzymy.

Moclobemid je specifickým, reverzibilním a selektivním inhibitorem monoaminoxidázy typu A. Inhibicí monoaminoxidázy zvyšuje moclobemid koncentraci neurotransmitterů (především noradrenalinu) na synaptické štěrbině, a hypoteticky tak působí jak v souhlase



Obr. 2 Noradrenalin (NA) je syntetizován z aminokyseliny tyrosinu (TYR) cestou přes dihydroxyfenylalanin (DOPA) a dopamin (DA) a skladován v zásobních granulech. Odtud se při příchodu signálu uvolňuje a vylévá do synaptické štěrbiny. Obsazuje noradrenergní α_1 , α_2 a β receptory. Receptory α_2 jsou inhibiční a fungují zde jako negativní zpětná vazba výdeje neurotransmiteru. Noradrenalin může být znova přijat nervovým zakončením prostřednictvím receptoru pro demethylimipramin (DMI) do cytoplazmy - uptake 1 (tj. reuptake, R), kde je buď znova uskladněn do granul, nebo metabolizován enzymem monoaminoxidázou (MAO). Dále se může dostat do cílové tkáně - uptake 2.

Hlavním metabolitem noradrenalinu je 3-methoxy-4-hydroxyfenylethylenglykol (MHPG). Na metabolismu noradrenalinu se vedle MAO podílí také enzym katechol-o-methyltransferáza (COMT), a to mimo neurony.

Klasická tricyklická antidepresiva blokují právě zpětný příjem do nervových zakončení - reuptake a mají ještě řadu dalších účinků. Moclobemid, podobně jako jiné inhibitory MAO (IMAQ), brání cytoplazmatickému rozkladu mediátoru, a tím působí mimo jiné jeho vyšší nabídku na synaptické štěrbině.

s katecholaminovou teorií deprese (nedostatek noradrenalinu a dopamINU), tak s teorií desenzibilizační (zvýšená nabídka na štěrbině vede k desenzibilaci cAMP dependentního postsynaptického signálního systému spřaženého s β -adrenergními receptory) - obr. 2.

Farmakodynamické vlastnosti

Inhibice monoaminoxidázy

Klasické inhibitory MAO (tab. 1) se váží neselektivně a irreverzibilně k oběma izoenzymům MAO. Naproti tomu moc-

lobemid se váže selektivně a reverzibilně k MAO-A. *In vitro* má moclobemid slabý, ale vysoce selektivní inhibiční účinek na aktivitu krysí mozkové MAO. IC₅₀ (koncentrace, která vyvolává 50% inhibici) je 6 mol/l pro krysí mozkové MAO-A, resp. 1 000 mol/l pro MAO-B. To je více než tisíckrát méně než u selektivního MAO-A inhibitoru clorgilienu [5].

Nicméně inhibiční účinnost moclobemidu proti MAO-A je *ex vivo* daleko více vyjádřena než *in vitro*, což naznačuje, že k dosažení plné účinnosti je třeba

aktivních metabolitů. Tato hypotéza však dosud nebyla prokázána. Inhibice moclobemidem je reverzibilní jak v experimentech *in vitro*, tak *ex vivo* a *in vivo* [6]. Po perorálním podání moclobemidu krysám se aktivita mozkové i jaterní MAO-A upravuje do 16 hodin, zatímco po podání irreverzibilních inhibitorů *phenelzinu* a *tranylcyprominu* přetrvala inhibice déle než 48 hod. Mikrodialyzačními technikami se také podařilo prokázat reverzibilitu inhibice moclobemidem jeho vytěšňováním z vazby jinými ligandy (tyraminem). Ačkoli přesný mechanismus interakce látky s enzymem není úplně objasněn, víme, že kinetika vazby na enzym *in vitro* je závislá na čase. V počátcích jde o interakci kompetitivní, která se dále rozvíjí jako smíšená kompetitivně-nekompetitivní a v poslední fázi přechází ve vazbu nekompetitivní.

Účinky na centrální neuropřenašečové systémy

Moclobemid po jednorázovém perorálním podání v pokusech na krysách vytváří v závislosti na dávce a času zvýšení jak regionálních, tak celkových hladin dopamINU, noradrenalinu a serotoninu v mozku. Zároveň došlo, v závislosti na dávce, ke snížení hladin příslušných metabolitů: homovanilové kyseliny (HVA), 3,4-dihydroxyphenyloctové kyseliny (DOPAC), 3-methoxy-4-hydroxyfenylethylenglyku (MHPG) a 5-hydroxyindoloctové kyseliny (5-HIAA) [4]. Podobné výsledky byly zaznamenány také u lidí. K poklesu metabolitů DOPAC, HVA a 5-HIAA došlo v závislosti na dávce po podání moclobemidu v dávce 100-600 mg také u zdravých dobrovolníků [7,8]. Dojde-li k rovnováze po delším podávání u nemocných s depresí, pak přetrvalá snížená plazmatická hladina MHPG a HVA, kdežto hladiny 5-HIAA se nemění [9].

Moclobemid nemá významnější afinitu k muskarinovým, dopaminovým, serotoninovým, adrenergním, H₁-histamino-vým, benzodiazepinovým, opiatovým či NMDA vazebním místům v mozkové tkáni u experimentálních zvířat [6]. V souvislosti s postulovanou "down-regulací" centrálních noradrenergních receptorů působením antidepresiv je důležité zjištění o tom, že po intraperitoneálním podání vysokých dávek moclobemidu dochází u mladých krys k "down-regulaci" β -adrenergních receptorů [6].

Neuroendokrinní účinky

Podávání moclobemidu zdravým dobrovolníkům nemělo vliv na plazmatické hladiny růstového hormonu ani kortizolu, avšak vyvolalo nevýznamné zvýšení prolaktinu v závislosti na dávce [8, 10]. Podávání moclobemidu v dávce 400-600 mg/den po dobu 2-4 týdnů 12 mu-

žům s depresí vedlo k významnému zvýšení plazmatických hladin testosteronu až o 53 %, které však stále zůstávaly v mezích normy. Moclobemid neměl vliv na plazmatické koncentrace prolaktinu a gonadotropinů [11]. Jednorázové podání moclobemidu v dávce do 300 mg nemá vliv na denní hladiny melatoninu u zdravých dobrovolníků [12].

Presorický účinek

Nepřímá sympatomimetika vyvolávají presorickou reakci vytěsněním noradrenalinu z intravezikulárních zásob. Normálně je riziko akutní hypertenzní reakce minimální, protože tyto látky (např. tyramin) jsou prakticky úplně deaminovány již ve střevní mukóze nebo v játrech.

Výše uvedeného mechanismu využívá tzv. tyraminový test, který určuje citlivost k tyraminu jakožto množství podaného tyraminu, které je zapotřebí ke zvýšení systolického krevního tlaku o 30 mm Hg [13,14]. Ačkoli moclobemid v tomto testu citlivost k tyraminu krevní tlak zvyšuje, je jeho presorický účinek v porovnání s klasickými inhibitory MAO nepatrný. Odhaduje se, že u zdravých dobrovolníků s dávkou moclobemidu 600 mg na den je ke zvýšení systolického krevního tlaku o 30 mm Hg třeba podat alespoň 150 mg tyraminu per os. Z rozboru obsahu tyraminu v evropských jídlech a nápojích vyčází, že uvedené množství je nejméně čtyřnásobné oproti koncentracím zjištěným ve většině pokrmů obsahujících tyramin. Jen pro srovnání - citlivost k tyraminu vyvolaná dávkou 450 mg moclobemidu na den byla 16krát nižší než citlivost vyvolaná podáním 60 mg/den *phenelzinu* [13].

Účinky na centrální nervový systém

Spánek

Na rozdíl od většiny antidepresiv, která prodlužují REM latenci, snižují celkově podíl REM spánku a při vysazení vyvolávají REM "rebound", vykazuje moclobemid malý účinek na profil spánku u nemocných s depresí. Dávky moclobemidu nižší než 450 mg/den po dobu 4 týdnů neměly vliv na REM latenci ani na celkové trvání REM fází [15-17]. Průběh spánku u depresivních pacientů zůstal buď nedotčen nebo se zlepšil.

Kognitivní a psychomotorické funkce

Poněvadž moclobemid neobsazuje muskarinové receptory, není jeho podávání spojeno s anticholinergními nežádoucími účinky v oblasti kognitivní a psychomotorické. Několik autorů referuje dokonce o zlepšení kognitivní výkonnosti [18-21]. U mladých depresivních pacientů působil moclobemid v dávce 450 mg/den po dobu 6 týdnů

PŘEHLED INHIBITORŮ MONOAMINOOXIDÁZY	
1. generace	
ireverzibilní a neselektivní inhibitory MAO:	
hydrazinové deriváty	nialamid (Nuredal ^S) iproniazid isocarboxazid (Marplan) phenelzin pargylin
cyklopropylaminové deriváty	tranylcypromin (Parnate)
2. generace	
ireverzibilní a selektivní inhibitory MAO:	
propargylaminové deriváty inhibitory MAO-A inhibitory MAO-B	clorgylin selegilin (Jumex)
3. generace	
selektivní inhibitory MAO:	
různé chemické struktury reverzibilní inhibitory MAO-A (RIMA)	moclobemid (Aurorix) toloxaton brofaromin
reverzibilní inhibitor MAO-B	lazabemid
Poznámka	
- u jednotlivých léčiv jsou uvedeny pouze přípravky registrované v ČR a SR, bez označení	
- s přípravek registrován pouze v SR	

Podle [1] - Da Prada et al., 1994.

Tab. 1

zlepšení bdělosti a pozornosti (reakčního času) [22].

Farmakokinetické vlastnosti

Souhrn hlavních farmakokinetických ukazatelů moclobemidu po jednorázovém perorálním či intravenózním podání viz v tab. 2.

Po perorálním podání je moclobemid více než z 95 % vstřebán. Absorpce se zpomaluje v přítomnosti potravy. Biologická dostupnost látky se pohybuje mezi 44-69 % po jednorázovém perorálním podání (tab. 2). Se zvyšováním dávky a trváním léčby se zvyšuje. Kумulace moclobemidu se projeví po opakování dávek (100 nebo 150 mg 3x denně 1 týden) zvýšenou plazmatickou koncentrací (AUC). Průměrná rovnovážná plazmatická koncentrace byla podle údajů v jedné práci 216 µg/l po podávání 100 mg moclobemidu 3x denně po dobu 15 dnů zdravým dobrovolníkům [24]. Autorovi není známa studie, která by prokazovala závislosti klinického účinku na dávce. Nicméně mezi hladinou moclobemidu a výskytem nežádoucích účinků je přímá úměrnost [25].

Moclobemid se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin, přibližně

z 50 %. Poměrně velký distribuční objem svědčí pro rozsáhlou tkáňovou distribuci látky. Moclobemid je využíván do mateřského mléka, nicméně do organismu kojence přechází necelé 1 % mateřské dávky [26].

Moclobemid je široce metabolizován v játrech, převážně N-oxidací a C-oxidací morfolinu. Pouze dva z nejméně 19 metabolitů jsou aktivními inhibitory MAO-A [4]. Hlavní plazmatický laktamový derivát moclobemidu M15 (Ro 12-8095) je farmakologicky inaktivní. Metabolismus moclobemidu je rychlý, maximální koncentrace laktamu a N-oxidovaných metabolitů se objevuje do 2 hodin po jednorázovém podání.

Využívání moclobemidu probíhá podle kinetiky prvního řádu. Plazmatické koncentrace klesají po jednorázovém podání látky v rozmezí 50-200 mg po o. či 50 mg i.v. exponenciálně. Poločas eliminace je krátký (1-2 hodiny) a systémová clearance poměrně vysoká (tab. 2). Po opakovém podání clearance klesá. Moclobemid je primárně využíván ledvinami v podobě metabolitů. Méně než 0,5 % mateřské látky se po perorálním podání vylučuje nezměněno.

Jak je vidět v tab. 2, s věkem se farmakokinetika moclobemidu výrazně ne-

**HILAVNÍ FARMAKOKINETICKÉ UKAZATELE MOCLOBEMIDU
PO JEDNORÁZOVÉM PERORÁLNÍM ČI NITROŽILNÍM PODÁNÍ**

studovaný soubor	celkový počet osob	dávka [mg]	c _{max} [mg/l]	t _{max} [h]	AUC [mg/l·h]	CL [l/h]	V [l]	t _{1/2} [h]	F [%]
zdraví dobrovolníci	58	50-600 p.o.	0,58-3,4	0,7-3,6	0,73-17,5	51-90		1,6-2,1	44-69
depresivní nemocní s věkovým omezením	14	50 p.o.	0,35-0,37	1,5-1,7	0,78	71	134	1,3-1,5	
ve vyšším věku	10	50 p.o.	0,44	1,9	1,1	60,6	91,3	1,2	
nemocní s ledvinovou poruchou neuropatie / glomerulo-nefritida	13	100 p.o. 100 i.v.	0,6 1,8	78	40,2	84,2	1,6		58
nemocní s jaterní poruchou, cirhóza	12	100 p.o. 90 i.v.	1,6			20,4 14,4	75,7	3,9	84

Vysvětlivky
AUC plocha pod křivkou
plazmatické koncentrace v čase
CL plazmatická clearance
c_{max} maximální plazmatická koncentrace
F biologická dostupnost po podání p.o
i.v. intravenózní podání
p.o. perorální podání
t_{max} čas k dosažení c_{max}
t_{1/2} poločas úplného vyloučení
V distribuční objem

Upraveno na základě různých literárních zdrojů podle [23] - Fulton a Benfield, 1996.

Tab. 2

mění. Podobně se nemění ani při ledvinové poruše, ačkoli c_{max} a t_{max} N-oxidovaných metabolitů byly u těchto pacientů až 2krát vyšší než u zdravých dobrovolníků. U cirhotiků je vyučovací poločas 2-3krát vyšší než u dobrovolníků a clearance je rovněž 2-3krát zpomalena [27].

Klinické zkušenosti

Na základě dosavadní klinické zkušenosti se moclobemid zdá vhodným antidepressivem tam, kde je třeba se výhnout nežádoucím účinkům klasických antidepressiv (TCA a IMAO), tedy ve vyšším věku, tam kde hrozí důsledky snížené vigility, tam kde je nežádoucí měnit architekturu spánku a kde není z různých důvodů podávání klasických antidepressiv vhodné.

Spánek

Campos a spol. [88] sledovali spánkový profil dospělých zdravých dobrovolníků v porovnání se spánkovým profilem skupiny depresivních nemocných s použitím metody doporučené Görtelmeyerem. Tato metoda používá k hodnocení různých aspektů profilu spánku, který může být u depresivních nemocných oproti zdravým odlišný, zvláštního dotazníku. V každé skupině bylo 30 osob, pacienti s depresí byli hodnoceni před a po podávání moclobemidu v dávce 450 mg/den po dobu 8 týdnů. Zdravá skupina vykazovala stabilní spánkové profily po dobu celé

studie. U depresivních nemocných se zhruba po dvou týdnech původně odchylný profil spánku poněkud normalizoval. Přibližně v téže době se objevil také antidepressivní účinek moclobemidu. Hlavním nedostatkem této studie byla absence EEG záznamu.

Ramaekers a spol. [89] porovnávali účinek moclobemidu a brofarominu na schopnost řídit motorové vozidlo a na spánek. Šlo o dvojitě slepé sledování 18, resp. 16 nemocných, kteří dostávali *moclobemid* (200 mg/den), *mianserin* (10 mg/den) a placebo, nebo *brofaromin* (50 a 70 mg/den), *doxepin* (25 mg/den) a placebo osm po sobě následujících dnů. Standardizované řidičské testy se aplikovaly 1. a 8. den léčby. Denně se zaznamenávala délka a kvalita spánku. Ani moclobemid, ani brofaromin nenarušily schopnost řídit motorové vozidlo. V moclobemidové skupině se dokonce projevila zlepšená výkonnost v řidičském testu první den. Mezi oběma reverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (RIMA) nebyl zjištěn statistický rozdíl. Moclobemid neovlivnil žádný ze spánkových parametrů, zatímco brofaromin poněkud zkrátil celkovou dobu spánku a snížil jeho kvalitu. *Mianserin* a *doxepin* zhoršily schopnost řídit motorové vozidlo hned první den. Toto narušení se upravilo po 8 dnech léčby doxepinem, nikoli však po léčbě mianserinem. Po obou látkách se celková doba spánku prodloužila, jeho kvalita však zůstala nezměněna. Autoři uzavírají, že oba inhibitory

MAO-A jsou s ohledem na způsobilost řídit motorové vozidlo poměrně bezpečnými látkami.

Minot a spol. [90] zkoumali vliv moclobemidu v dávce 450 mg/den na spánek u 12 nemocných s velkou depresí. Studie trvala celkem 6 týdnů a byla rozdělena do tří fází:

1. jednotýdenní léčba placebem k získání základních hodnot,
2. léčba moclobemidem po dobu 4 týdnů,
3. jeden týden po vysazení léku.

Autoři prováděli polygrafický spánkový záznam, celonoční EEG spektrální analýzu a diurnální EEG mapování vigility. Zejména na počátku podávání moclobemidu pozorovali určité aktivační období. Zaznamenali přece jenom jistou habituaci REM spánku s následným rebound fenoménem brzy po vysazení. Pozorované neuroelektrofiziologické změny se zdají být pro moclobemid typické a odlišují se od EEG změn známých u ostatních antidepressiv.

Celková anestezie

Obecně lze konstatovat, že krátký biologický poločas a reverzibilita umožňuje krátkodobé vysazení léčby pouze několik dní před celkovou anestezí.

Účinnost ve vyšším věku

Z některých prací v tab. 3 vyplývá, že moclobemid je ve vyšším věku stejně

HLAVNÍ KONTROLOVANÉ KLINICKÉ STUDIE UŽITÍ MOCLOBEMIDU U RŮZNÝCH TYPŮ DEPRESE						
studie	diagnóza	počet pacientů	denní dávka [mg]	trvání [týdny]	hodnocení	výsledek
moclobemid versus placebo						
Casacchia et al. (1984) [37]	převážně endogenní deprese	34	moclobemid 200-400	4	HAMD IOA	výrazně lepší
Botte et al. (1990) [38]	dysthymie, deprese	47	moclobemid 300-500	4	HAMD IOA	výrazně lepší
Hebenstreit et al. (1991) [39]	velká depresivní porucha	334	moclobemid 400	4	HAMD CGI	výrazně lepší
Ose a Holm (1992) [40]	fáze velké deprese	68	moclobemid 300-500	4	HAMD IOA	lepší pouze v IOA (nevýrazně)
moclobemid versus placebo a referenční látka						
Larsen et al. (1989) [41]	fáze velké deprese (ne endogenní)	60	moclobemid 300 clomipramin 150	6	HAMD	nevýznamné rozdíly
Versiani et al. (1989) [42]	fáze velké deprese	467	moclobemid 300-600 imipramin 100-200	6	HAMD IOA	oba významně lepší než placebo
Bakish et al. (1992) [43]	fáze velké deprese	173	moclobemid 200-600 amitriptylin 50-150	6	HAMD IOA	oba významně lepší než placebo
moclobemid versus jiné antidepressivum						
Baumhackl et al. (1989) [44]	fáze velké deprese	360	moclobemid 400-600 imipramin 133-200	4	HAMD IOA	stejný jako imipramin
Barrelet et al. (1991) [45]	převážně reaktivní deprese	55	300-450 fluvoxamin 100-200	4	HAMD	stejný jako fluvoxamin
Bougerol et al. (1992) [46]	fáze velké deprese	131	moclobemid 300-450 fluvoxamin 100-200	4	HAMD CGI	stejný jako fluvoxamin
Laux et al. (1989) [47]	převážně endogenní deprese	40	moclobemid 300-450 maprotilin 150-225	4	HAMD CGI	stejný jako maprotilin
Burner (1990) [48]	fáze velké deprese	61	moclobemid do 450 maprotilin do 150	4	HAMD IOA	stejný jako maprotilin
De Vanna et al. (1990) [49]	fáze velké deprese ve vyšším věku	80	moclobemid 300-500 mianserin 75-125	4	HAMD	stejný jako mianserin
Guelfi et al. (1992) [50]	endogenní deprese	129	moclobemid 300-600 clomipramin 100-200	6	MADRS CGI	stejný jako clomipramin
Macher a Mirabaud (1992) [51]	endogenní deprese	184	moclobemid 300-450 amineptin 100-200	8	CGI	stejný jako amineptin, lépe snášen
Glue et al. (1993) [52]	fáze velké deprese	57/58	moclobemid 400 clomipramin 150	6	HAMD	významně horší než clomipramin
Larsen et al. (1991) [53]	fáze velké deprese	59/57	moclobemid 300 clomipramin 150	6	HAMD	horší než clomipramin
Vysvětlivky HAMD Hamiltonova stupnice pro deprese IOA celkové hodnocení výzkumníkem						
CGI celkový klinický dojem MADRS stupnice pro deprese Montgomeryho a Åsbergové						
Poznámka 'Revize: Bakish et al. Error: A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression. Psychopharmacology 1993; 111:389-390.						

Tab. 3

účinný jako porovnávaná léčiva [56]. Přesto ale existuje zpráva o randomizované multicentrické studii moclobemidu v porovnání s *nortriptylinem* a placebem u starých pacientů, ve které účinnost moclobemidu byla stejná jako u placebo [70]. Je ovšem pravdou, že moclobemid byl podáván ve fixní dávce 400

mg/den, u pacientů v nortriptylinové skupině bylo dávkování flexibilní podle plazmatické hladiny nortriptylinu.

Zcela nedávná studie účinnosti moclobemidu u pacientů ve vyšším věku s kognitivními poruchami a s depresí ukázala, že moclobemid je bezpečným, dobrě snášeným a účinným anti-

depressivem, které nepůsobí narušení kognitivních funkcí u starých lidí s diagnózou demence anebo deprese podle DSM-III [71]. Do studie bylo přitom zařazeno 694 nemocných, uspořádání pokusu bylo multicentrické, mezinárodní, dvojitě slepé, randomizované. Moclobemid byl podáván v dávce 400

DVOJITÉ SLEPÉ STUDIE POROVNÁVAJÍCÍ ÚČINNOST MOCLOBEMIDU A SSRI PŘI LÉČBĚ DEPRESIVNÍ PORUCHY

studie	počet pacientů	diagnóza	dávkování [mg/den]	trvání [týdny]	výsledky	
					průměrný pokles HAMD [%]	zlepšilo se ^a [%]
moclobemid versus fluoxetin						
Altamura a Aguglia (1994) ^b [56]	68 ^c vyšší věk	velká deprese / dysthymie	moclobemid 400 fluoxetin 20	6	56 50	
Gattaz et al. (1995) [57]	27 26	velká deprese (≥ 18)	moclobemid 300-600 fluoxetin 20-40	4 -	-	59 58
Geerts et al. (1994) [58]	15 13	velká deprese (≥ 17)	moclobemid 300-600 fluoxetin 20-40	6	56 59	67 77
Lonnqvist et al. (1994) [59]	102 107	velká deprese (n=127) jiná depresivní onemocnění (≥ 16)	moclobemid 300-450 fluoxetin 20-40	6	56 52	67 57
Reynaert et al. (1995) [60]	38 42	velká deprese (≥ 16)	moclobemid 300-600 fluoxetin 20-40	6	49 43	47 48
Williams et al. (1993) [61]	61 59	velká deprese (≥ 17) ^d	moclobemid 300-600 fluoxetin 20-40	6	-	72 ^e 59 ^d
moclobemid versus fluvoxamin						
Barrelet et al. (1991) [62]	28 27	velká deprese (≥ 17)	moclobemid 300-450 fluvoxamin 100-200	4	59 57	65 68
Bougerol et al. (1992) [46]	65 61	velká deprese (≥ 17)	moclobemid 300-450 fluvoxamin 100-200	4	48 48	60 62
moclobemid versus sertralin						
Dönbak et al. (1994) ^b [63]	15 14	velká / malá deprese	moclobemid 300-600 sertralin 50-200	9	-	67 64
Vysvětlivky						
HAMD Hamiltonova stupnice pro deprese						
^a 50% pokles v HAMD nebo výzkumné hodnocení dobré nebo velmi dobré podle CGI, není-li jinak uvedeno						^c celkový počet nemocných (všichni ve vyšším věku)
^b abstrakt						^d výchozí hodnota 21 položkového HAMD
						^e odpovídá 50% poklesu HAMD nebo výslednému skóre HAMD 10

Tab. 4

mg/den po dobu 42 dnů a porovnáván s placebem. 511 nemocných splňovalo kritéria DSM-III pro demenci a současně pro depresi. 183 nesplňovalo kritéria pro demenci, nýbrž pouze pro velkou depresi, ale vykazovalo přece jenom známky kognitivního narušení. Míra deprese byla měřena škálou HAMD (Hamiltonova stupnice pro deprese). Kognitivní funkce byly zjištovány pomocí SCAG (Sandos Clinical Assessment Geriatric Scale).

Bezpečnost a účinnost během dlouhodobého podávání

Studie publikovaná v Clinical Neuropharmacology (organizovaná firmou Hoffmann-La Roche) [72] prokazuje na základě dlouhodobé léčby 1 120 pacientů dobrou snášenlivost moclobemidu při dlouhodobé léčbě (44 dní). Dochází k závěru, že moclobemid je v dlouho-

dobém podávání bezpečný a že jeho účinnost (posuzováno podle průměrného poklesu HAMD a CGI - Clinical Global Impression) zůstává zachována nebo dokonce s délkou podávání roste. Proporce relapsů a rekurentních epizod je srovnatelná s jejich výskytem publikovaným pro jiná antidepresiva.

Zařazení do současné palety léčiv

Srovnání moclobemidu a SSRI

V moderní klinice afektivních poruch převládá přesvědčení, že hlavní představitelé skupiny SSRI jsou léky volby při léčení velké deprese. U mnoha kliniků také převládá přesvědčení, že inhibitory monoaminoxidázy včetně moclobemidu patří až do druhé nebo třetí řady algoritmu léčby deprese. Pokud však jde o dosud publikované dvojitě slepé studie s nahodilým výbě-

rem, vychází účinnost moclobemidu při dostatečném dávkování (až 600 mg/den) přibližně shodná jako u *fluoxetinu*, shodná nebo lepší oproti *fluvoxaminu* a podobná jako u *sertraloru*. Přehled dvojité slepých studií uvádí tab. 4.

Moclobemid byl také stejně účinný nebo účinnější než fluoxetin u nemocných s dysthymie [59] či s atypickou depresí [64]. Lonnquist [59] dokonce porovnával ukazatele kvality života u skupin pacientů léčených moclobemidem a fluoxetinem a nenašel rozdílu.

Srovnání s jinými antidepresivy

Moclobemid se ukázal být v dávce 150-300 mg/den stejně účinný jako *tranylcypromin* v dávce 15-30 mg/den u 157 nemocných s depresí, především unipolární či bipolární endogenní

depresí přinejmenším střední závažnosti. K předčasnemu přerušení léčby došlo 3krát častěji u tranylcyprominu než u moclobemidu (12:4) [53,65]. V porovnání moclobemidu s *isocarboxazidem* však existují i opačné výsledky. Podle Larsena a spol. [53] bylo isocarboxazidem v dávce 30 mg/den dosaženo výraznějšího poklesu v průměrném skóre HAMD než při léčbě moclobemidem v dávce 300 mg/den (61 % vs. 51 %, $p < 0,05$, trvání 6 týdnů). Antidepresivní účinky moclobemidu jsou srovnatelné s antidepresivními účinky *maprotilinu* [66,67].

Indikace

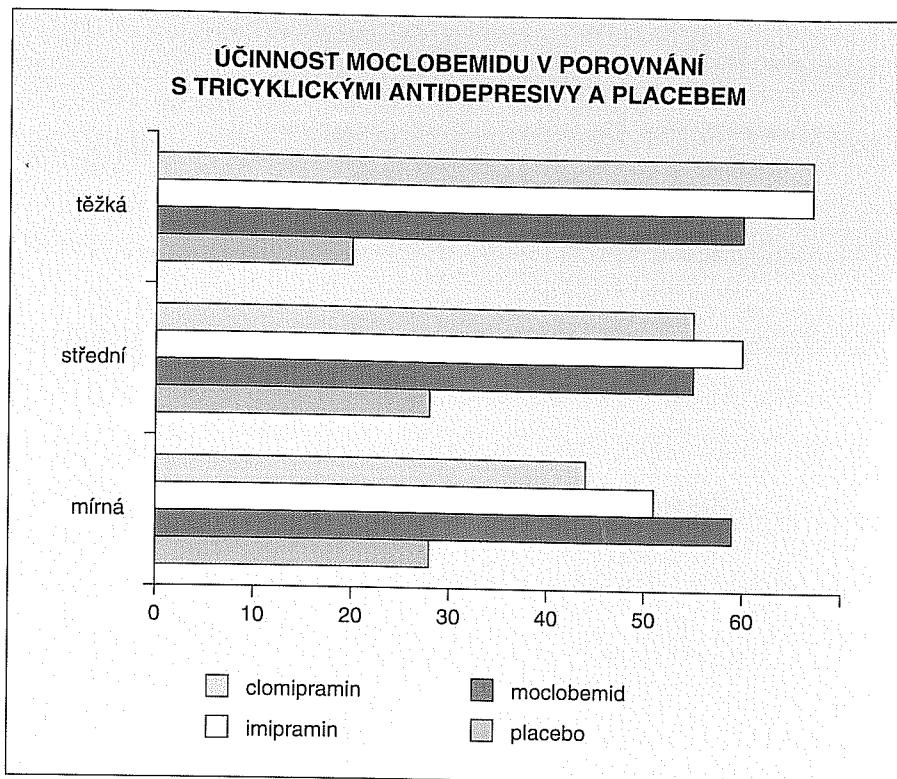
Deprese

Hlavním terapeutickým cílem moclobemidu je deprese, většinou diagnostikovaná podle DSM-III [35] a DSM-III-R [36]. Tab. 3 uvádí hlavní kontrolované klinické studie užití moclobemidu u různých typů deprese.

V tab. 3 se moclobemid jeví jako účinné antidepresivum. Metaanalýza klinických pokusů ukázala, že citlivost na moclobemid (definovaná jako více než 50% pokles ve stupnici HAMD) byla nejvyšší u nemocných s unipolární depresí (66 %), zatímco pacienti s bipolární, neurotickou a reaktivní depresí odpovídali na moclobemid z 57, 52 a 43 % [54].

Studie shrnuté v tab. 3 naznačují, že moclobemid není méně účinný než klasická tricyklická antidepresiva. Výjimkou jsou dvě studie Gluea a Larsena [52,53]. V případě dánské univerzitní skupiny [52] se moclobemidu ve srovnání s *clomipraminem* nepodařilo ovlivnit převážně pocity viny a poruchy spánku (podle HAMD). Zastánci moclobemidu kritizují tyto studie zejména proto, že fixní dávku moclobemidu 300, resp. 400 mg považují oproti poměrně vysoké dávce clomipraminu (150 mg/den) za nedostatečnou. Celkově se zdá, že k dosažení plného antidepresivního účinku je zapotřebí podávat vyšší dávkování moclobemidu, tj. minimálně 450 mg/den. Rozborem dat se zdá, že clomipramin je účinnější než moclobemid zejména u těžce depresivních nemocných, kteří dostávají nižší dávku moclobemidu než 400 mg/den. Podle Angsta a spol. [55] je *moclobemid* v porovnání s *imipraminem*, *clomipraminem* a placebo méně účinný u těžkých depresí a stejně nebo více účinný u lehčích a středních depresí (obr. 3).

Pokud se od léčby moclobemidem ustoupilo pro nedostatek účinnosti, pak to bylo většinou ve studiích s fixním dávkováním. Při flexibilním dávkování se opuštění léčby z těchto důvodů vyskytovalo stejně často u moclobemidu jako u tricyklických antidepresiv.



Obr. 3 Na ose x je relativní počet nemocných s mírnou (HAMD 21), střední (HAMD 22-27) či těžkou (HAMD 28) velkou depresí či dysthytmii, kteří odpověděli po 4 týdnech léčby nejméně 50% poklesem celkového skóre HAMD. Placebo ($n = 340$), moclobemid ($n = 1836$), imipramin ($n = 619$), clomipramin ($n = 97$). Podle [23] - Fulton a Benfield, 1996 a [55] Angst et al., 1993.

Farmakorezistentní deprese

Jedna z definic farmakorezistentní deprese ji popisuje jako rezistenci nejméně na dvě skupiny antidepresiv. Na Global Medical Conference/Psychiatry, kterou pořádal koncern Eli Lilly and Comp. v Indianapolis ve dnech 17.- 20. 5. 1995, podal Cornelius Katona z londýnské lékařské fakulty přehled augmentačních strategií při léčbě farmakorezistentní depresí. Citoval práce, podle kterých 30 % pacientů s depresí nereaguje na antidepresiva v první linii, a upozorňoval na to, že 21 % depresivních nemocných má depresi i po dvou letech léčby.

Spatnými prognostickými známkami v této souvislosti jsou:

- výskyt panické poruchy v anamnéze,
- selhání předchozí léčby,
- stavy blízké psychóze,
- věk pod 35 let,
- současně tělesné poruchy,
- nezvyklá farmakokinetika, která může být velmi individuální.

Dále je třeba věnovat pozornost:

- současně jiné léčbě,
- poruchám příjmu potravy,
- současně výskytu obsedantně-komulgativních poruch.

Zásadou léčby refraktérní deprese je maximální tolerované dávkování léčby,

trpělivost při čekání na nástup účinku (10-12 týdnů) a používání dalších antidepresivních modalit (elektrokonvulze, inhibitory monoaminoxidáz - IMAO, nová antidepresiva, kombinace antidepresiv, psychochirurgie). Ve Velké Británii se se souhlasem nemocných a jejich příbuzných provádějí u rezistentních depresí stereotaktické psychochirurgické zásahy, které mají údajně 50% úspěšnost. Z nežádoucích účinků je nejčastější výskyt epileptických paroxysmů, který se udává v 1 % případů. U nás je v těchto indikacích psychochirurgie zcela opuštěna.

Mezi nejčastější kombinace antidepresiv k prolomení farmakorezistence se používá kombinace:

- TCA + IMAO,
- TCA + T_3 (trijódtyronin)
- TCA/IMA + tryptofan
- TCA/IMA + lithium
- TCA/IMA + neuroleptikum
- TCA + SSRI
- *moclobemid* + SSRI
- *buspiron* (5HT_{1A} parciální agonista) + SSRI;
- *pindolol* (beta-blokátor) + TCA.

K prolomení farmakorezistence je opakováně shledávána účinnou kombinaci moclobemidu se SSRI [68,69]. Přes-

MOCLOBEMID U PANICKÉ PORUCHY A SOCIÁLNÍ FOBIE

studie	diagnóza	počet pacientů	dávkování [mg]	trvání	výsledky
Dilbaz et al. (1993) [78]	panická porucha s nebo bez agorafobie	34	dvojitě slepá moclobemid 450/den vs. clomipramin 150 mg/den	8 týdnů	V 8. týdnu 59 % odpovědělo na moclobemid a 53 % na clomipramin. Moclobemid byl lépe snášen.
Versiani et. al. (1992) [79]	sociální fobie	78	dvojitě slepá moclobemid 600 mg/den phenelzin 90 mg/den placebo	16 týdnů	V 16. týdnu se zlepšilo 73 % na phenelzinu, 54 % na moclobemidu a 12 % na placebo. Na phenelzinu bylo nejvíce nežádoucích účinků

Podle [76] - Buller, 1995.

Tab. 5

tož v uvedených studiích se nepozorovaly žádné lékové interakce, je třeba zdůraznit, že kombinace moclobemidu s jinými antidepressivy, které mají výrazné serotonergní vlastnosti, by měla být aplikována pouze s maximální opatrností vzhledem k potenciálnímu nebezpečí serotoninového syndromu.

Dysthymie

Označení dysthymie prodělalo od svého zavedení do psychiatrie Kahlbaumem až do dnešní doby řadu konceptuálních proměn. Podle DSM-III byly jako dysthymní poruchy označeny všechny chronické deprese, které trvaly déle než dva roky. Revize DSM-III potom sloučila dysthymní a cyklothymní poruchu do jedné kategorie. Podle MSK-10 zahrnuje dysthymie řadu kategorií, které se vyznačují rekurentní depresivní náladou. Hlavní rozdíl mezi dysthymií a velkou depresivní poruchou je v tom, že dysthymie je vleká, avšak symptomicky méně závažná. Nicméně v oblasti nozologie této poruchy zůstává ještě mnoho nedorešených problémů. Ve studii Botte a spol. [74] byl moclobemid účinnější než placebo při léčbě dysthymie, ale byl o něco hůře snášen. Pétursson [75] shrnuje práce z posledních let, které s výjimkou jediné, kde *moclobemid* byl méně účinný u atypické deprese než *clomipramin* a *isocarboxazid*, svědčí pro účinnost moclobemidu u dysthymie, jež je srovnatelná s účinností *imipraminu* a *fluoxetinu*.

Úzkostné stavby

Buller [76] se domnívá, že RIMA (jako např. moclobemid a brofaromin) tím, že méně potencují tyramin a mohou být užívány jenom s minimálními dietními rozdíly a také proto, že mají široké spektrum antidepressivní účinnosti a jsou dobré snášeny, by mohly být

vhodnými rovněž při léčbě úzkostních poruch.

Panická porucha

Výsledky v placebem kontrolovaných otevřených studiích s moclobemidem nasvědčují tomu, že by tato látka mohla být účinná i u pacientů s panickou poruchou (tab. 5). Panická porucha je epizodickou paroxysmální úzkostí, kde v popředí jsou opakováné návaly masivní úzkosti (paniky), které nejsou omezeny na žádnou určitou situaci nebo okolnost a nelze je předvídat. Začátek je vždy náhlý, panika je spojena s palpitacemi, bolestí na hrudníku, pocitem dušení, závratami a depersonalizacemi. K tomu přistupuje strach ze smrti, ze zešílení či ze ztrátyvlády nad sebou. Jednotlivé ataky trvají řádově minuty, výjimečně déle. Ataka může, ale nemusí být spojena s fobií (klinická vodítka viz např. Höschl [77]).

Sociální fobie

Podobně jako u panické poruchy, je i u sociální fobie moclobemid nadějným (tab. 5). Nicméně pro poctivost je třeba zdůraznit, že počty nemocných, zařazených do citovaných studií, jsou k definitivnímu závěru o účinnosti moclobemidu při úzkostních poruchách nedostatečné. Sociální fobie je jednou ze společensky závažných úzkostních poruch. Mezi její podstatné rysy patří strach ze zkoumavých pohledů jiných lidí v různých sociálních situacích, intenzivní a trvalý strach ze situací, ve kterých je nutno podat výkon nebo v nichž mohou nastat těžkosti či ponížení, a vyhýbání se obávaným situacím. Porucha může být generalizovaná, (obavy se týkají všech sociálních kontaktů) nebo izolovaná (obavy se vztahují pouze na některé činnosti a situace). Mezi nejčastěji obávané situace patří např. být někomu předsta-

ven, setkat se s významnými osobnostmi, telefonovat, přijímat návštěvy, být pozorován při různých činnostech, být terčem žertů, jít před lidmi, psát před jinými, mluvit na veřejnosti. Porucha může být vystupňována až k sebevražedným pokusům [80].

Hyperaktivní porucha pozornosti (ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

ADHD se objevuje u 3-10 % dětí školního věku a je to jedna z nejčastějších psychiatrických poruch v dětství a v dospívání. V jejím popředí je neposednost, snadná rozptýlilitost pozornosti vnějšími podněty, neschopnost počkat „až na mě přijde řada“, neschopnost koncentrace, přeskakování z jedné nedokončené činnosti na druhou, neschopnost hrát si potichu, vpadání do řeči nebo do hry někomu jinému, časté ztrácení věcí, které jsou nezbytné pro plnění školních úkolů apod. Tato porucha se léčí od roku 1937 amfetaminy (*methylphenidat*). Na základě pozorování, že aktivita MAO v trombocytech u dětí s ADHD na rozdíl od normálních dětí neklesá [81], vedlo k pokusům léčit ADHD podáváním inhibitorů MAO. Trott a spol. [82] zkoušeli u dětí s ADHD moclobemid v dávce 100-200 mg/den ve čtyřdenní studii. Změna psychopatologie se hodnotila pomocí subjektivní stupnice, podle CGI a na základě vyhodnocení dotazníku podaného jak rodičům, tak učitelům. Studii dokončilo 11 dětí ze 12. Až na dvě děti, které si stěžovaly zpočátku na neurčité gastrointestinální obtíže, byl moclobemid dobře snášen. Tři děti se během studie nezlepšily, osm se více či méně zlepšilo. Typická aktivita na EEG u dětí s ADHD lokalizovaná do frontální oblasti, která se spekulativně dává do souvislosti s poklesem glukózového metabolismu v této oblasti, se vlivem moclobemidu výrazně snížila a často

byla omezena na oblasti okcipitální. Autoři uzavírají, že moclobemid je dobrým lékem pro léčbu ADHD, avšak studie nebyla kontrolovaná a dvojitě slepá.

Další možné terapeutické užití

Berlin a spol. [83] se dokonce pustili do dvojitě slepého randomizovaného zkoušení moclobemidu oproti placebo u 88 těžkých kuřáků. Subjektivně udávaná abstinence byla významně vyšší u moclobemidu ve vyšším dávkování (400 mg/den po dobu 2 měsíců) než u nižších dávek (200 mg/den po dobu 1 měsíce) a než u placebo (48 vs 27 % $p < 0,05$). Signifikantní rozdíl oproti placebo však nepřetrhával po třech měsících sledování. Nicméně sledování plazmatických metabolitů nikotinu nevedlo k rozdílným výsledkům u obou skupin. Také je zajímavé, že v redukci abstinenciálních příznaků po odnětí cigaret nebyl mezi oběma skupinami v podstatě rozdíl.

Moclobemid byl také účinným při zvládání deprese při Parkinsonové nemoci [84] a dokonce mírně prodloužil motorickou odpověď na jednorázové podání levodopy u parkinsonských pacientů bez deprese [85].

Nebyla prokázána účinnost moclobemidu (v porovnání s placebo) při léčbě sezonné afektivní poruchy [86] či chronického únavového syndromu [87].

Kontraindikace

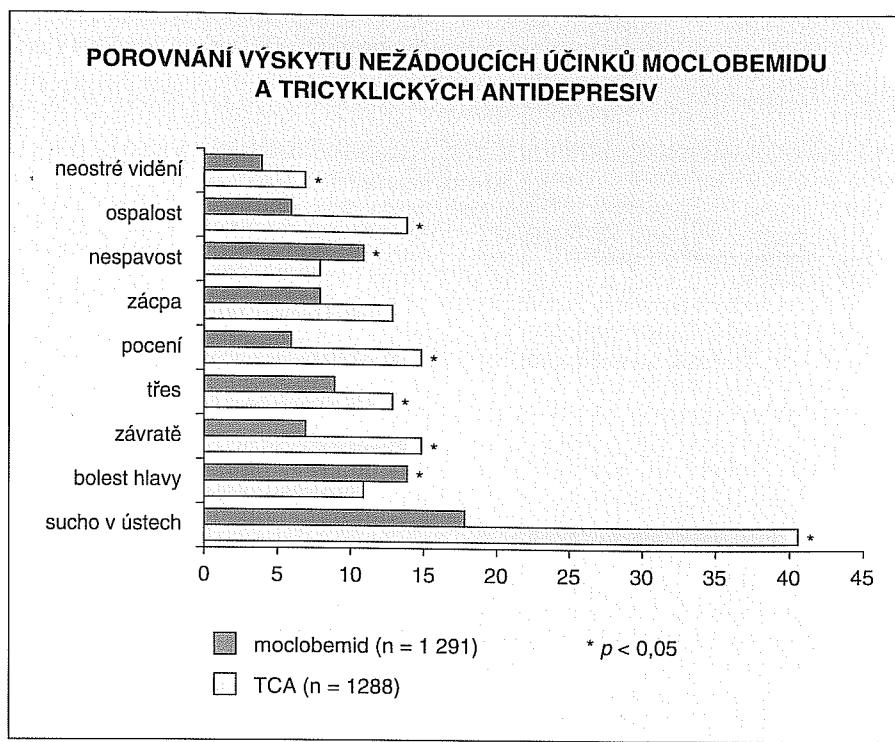
Mezi základní kontraindikace patří předchozí přecitlivělost na moclobemid, akutní stav zmatenosť, současné podávání SSRI, klasických IMAO a tricyklických antidepresiv. Moclobemid by se neměl užívat v kombinaci s *pethidinem*.

Opatrnosti je třeba u jaterních poruch (redukce dávky) a při hypertenze. Navezdory tomu, že u moclobemidu nejsou nutná přísná dietní omezení, přece jen je žádoucí vyhnout se nadmernému množství potravin bohatých na tyramin. Varovnými příznaky jsou bolest hlavy, palpitace, tuhnutí šíje, poruchy srdečního rytmu, popř. jiné neobvyklé příznaky, které se předtím nevyskytly.

U suicidálních pacientů je třeba předepisovat pouze omezené množství přípravku. Opatrnosti je také třeba při tyreotokzoze a feochromocytomu. U schizofektivních, popř. jiných psychotických pacientů může po moclobemidu dojít k exacerbaci psychotických příznaků. V ojedinělých případech byly pozorovány nežádoucí účinky (vertigo, tremor, nauzea a zvracení) při kombinaci s *dextromethorphanem* [92].

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nespavost, bolesti hlavy a závratě [72]. Celkově dnes již lze říci, že moclobemid



Obr. 4 Podle [23] - Fulton a Benfield, 1996.

mid nevykazuje nežádoucí účinky toho typu, jaké nacházíme u tricyklických antidepresiv anebo neselektivních irreverzibilních IMAO. Moclobemid vykazuje poměrně malé kardiovaskulární účinky, postrádá účinky anticholinergní a sedativní. Po moclobemidu také nejsou hlášeny přírůstky hmotnosti, jaké někdy pozorujeme u tricyklických antidepresiv. Snášenlivost moclobemidu v porovnání s tricyklickými antidepresivy, vyjádřenou v procentuálním výskytu u pacientů zařazených do klinických pokusů srovnávajících moclobemid s tricyklickými antidepresivy, uvádí obr. 4.

Výskyt nežádoucí účinků nezávisí významně na věku, ale přesto se zdá, že nespavost, bolest hlavy a závratě se častěji vyskytují u mladých pacientů, zatímco nauzea, tachykardie (palpitace) a třes jsou častější u pacientů starších. V literatuře se objevují zprávy o výskytu serotoninového syndromu (resp. serotonin syndrome-like adverse reaction). U tří případů serotoninového syndromu popsaných v odborné literatuře [23] nebyla komplikace život ohrožující. Další práce uvádějí ještě únavu (okolo 7 %), palpitace (okolo 5 %), neklid, neposednost (okolo 3 %) a průjem (okolo 5 %), jejichž výskyt se však nelíší od placebo [73].

Nemocní, kteří dostávali moclobemid v průměrné dávce 430 mg/den, vykazovali významně vyšší zlepšení narušených sexuálních funkcí (tužby, erekce, ejakulace, orgasmus) oproti nemocným užívajícím *doxepin* v průměrné dávce 102,5 mg/den, trvání 6 týdnů [34].

Z prací, které porovnávají účinnost moclobemidu a SSRI, lze usoudit, že výskyt nežádoucích účinků nebyl mezi oběma skupinami významně odlišný. *Moclobemid a fluoxetin* se neliší ve výskytu předčasných ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Je však třeba upozornit na to, že jak z této studie, tak z klinické zkušenosti víme, že SSRI vyvolávají přece jenom častěji, zejména v počátku léčby, gastrointestinální obtíže, zvláště nauzeu. Při využití celých léčebných období se však mezi skupinami rozdíl nenajde.

Interakce

Obecně se u inhibitorů MAO uvádí vysoké riziko interakcí jak s různými farmaky (biogenní aminy, psychostimulancia, celková anestetika), tak se složkami potravy (tyramin), které mohou mít fatální následky. Nicméně podle většiny údajů má moclobemid nízký potenciál vzniku takových interakcí. Dingemanse [28] shrnuje literaturu a výsledky svých studií u výrobce na zdravých dobrovolnících v tom smyslu, že v kombinaci se SSRI *fluvoxaminem* a *fluoxetinem* má moclobemid zhruba stejné spektrum a intenzitu nežádoucích účinků jako každá tato látka sama o sobě. Podle Dingemanse tato kombinace nezakládá obavy ze vzniku serotoninového syndromu a při změně medikace není třeba čekat obvyklou "wash-out" periodu. Současné podávání *moclobemidu* a *selegilinu* zvyšuje ovšem významně citlivost k nitrožilné podanému tyraminu, takže kombinova-

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ MOCLOBEMID REGISTROVANÉ V ČR

název přípravku	léková forma	velikost orig. balení	výrobce	země výrobce	registrační číslo	exspirace
Aurorix	tbl obd	30 x 100 mg	Hoffmann-La Roche	Švýcarsko	30/159/91-C 30/0159/91-C/S	5 let
		30 x 150 mg				
		30 x 300 mg				

Tab. 6

ná léčba témito preparáty určitě vyžaduje dietní omezení. Co se týče anti-parkinsonik, kombinace moclobemidu s *levodopou* byla dobře snášena.

Zavedení nové generace antidepresiv selektivních, reverzibilních MAO-A inhibitorů znamenalo značné zvýšení bezpečnosti anestezie i u lidí s chronickou medikací témito antidepresivy. U moclobemidu nebyly pozorovány žádné interakce s intravenózními anestetiky, jako je *thiopental*, *methohexital* nebo *propofol*. Totéž platí i pro inhalační anestetika. Také analgetika *fentanyl* nebo morfin můžeme bez obav použít v průběhu anestezie u pacientů, kteří užívají moclobemid. Ačkoli dosavadní pokusy na zvířatech prokázaly bezpečnost kombinace moclobemidu a *pethidinem*, není dosud dostatek dat z klinické anestesiologické praxe. Proto se doporučuje vyhnout se pethidinu u lidí léčených moclobemidem. Naopak sympathomimetika používaná k léčení hypotenze můžeme bezpečně použít i u pacientů léčených moclobemidem [91].

Kardiovaskulární účinky efedrinu se potencovaly 2-4krát, jestliže byl přidán k moclobemidu po ustálení jeho rovnovážného stavu (steady-state).

Navzdory témito příznivým zprávám je třeba zdůraznit, že po moclobemidu serotoninový syndrom pozorován byl, a to jak při předávkování (1 000-1 500 mg) v kombinaci s *clomipraminem* (225-500 mg) [29], tak v jednotlivých případech při současném podávání s clomipraminem [30] či s *fluoxetinem* [31,32] v terapeutickém rozmezí.

Moclobemid je ovšem silným inhibitorem cytochromu P450(CYP)2D6, enzymu, který se primárně účastní metabolismu tricyklických antidepresiv. Z toho důvodu se obecně doporučuje při kombinaci moclobemidu s tricyklickými antidepresivy opatrnost. Teoretické či hypotetické riziko vzniku serotoninového syndromu a několik kasuistik, které to dokládají, vedou k opatrnosti také při kombinaci se SSRI. Nicméně pauza při změně medikace není nutná. Pacienti užívající moclobemid by také neměli dostávat *pethidin* a *dextromethorphan*, protože moclobemid zřejmě inhibuje metabolismus dextromethorphanu

(inhibicí CYP 2D6); v literatuře se objevují zprávy o komplikacích i při současném podávání *moclobemidu*, *nortriptylinu* a *pethidinu*, které vyvolalo zmatenost, neklid, myoklonus a pocení. Fulton a Benfield [23] na základě literatury shrnují, že nepřímá sympatomimetika by se sice měla podávat současně s moclobemidem velmi opatrně, ale riziko hypertenzní krize je u této kombinace nízké, jestliže dávky sympathomimetik jsou nižší.

Vylučování moclobemidu je významně omezeno při současném podávání *cimetidinu*, který je také mocným inhibitorem jaterního mikrosomálního cytochromového systému P450.

Moclobemid byl často kombinován s lithium, benzodiazepiny, neuroleptiky, *digoxinem* a hormonální antikoncepcí, aniž by došlo ke klinicky významným lékovým interakcím.

Alkohol v dávce 0,6 g/l se s moclobemidem v dávce 600 mg/den mírně, ale nikoli významně potenciuje. Nižší dávka moclobemidu (100-300 mg) v kombinaci s alkoholem nevykazuje žádnou klinicky významnou interakci. U většiny antidepresiv se mezi nežádoucími účinky opakovaně uvádějí poruchy erekce, poruchy ejakulace, narušené libido a narušená schopnost dosáhnout orgasmu [33]. Moclobemid má na tyto funkce naopak vliv pozitivní [34].

Dávkování

Doporučovaná denní dávka moclobemidu je 300-450 mg rozdělená do 2-3 dávek. Následně se zvyšuje až na 600 mg/den tam, kde je to indikováno. Přestože dietní omezení nejsou nutná, nemocní by se měli vyhnout velkým množstvím potravin bohatých na tyramin (např. přezrálý sýr). Pro jistotu by se moclobemid měl podávat na závěr jídla, čímž se riziko interakce s tyraminem snížuje. Při změně medikace s jinými antidepresivy není perioda bez léků nutná. Rovněž není nutno měnit dávkování kvůli ledvinovým poruchám. U jaterních poruch by se dávkování mělo snížit o třetinu až polovinu. Při současném podávání cimetidinu by se dávka moclobemidu měla snížit na polovinu.

Balení

(viz tab. 6)

Literatura

- [1] Da Prada M, Pieri L, Cesura AM, Kettler R. The pharmacology of moclobemide. *Rev Contemp Pharmacother* 1994;5:1-18.
- [2] Da Prada M, Kettler R, Keller HH, Burkard WP. Short-lasting and reversible inhibition of monoamine oxidase-A by moclobemide. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360 (suppl 82):103-105.
- [3] Da Prada M, Kettler R, Keller HH, et al. From moclobemide to Ro 10-6327 and Ro 41-1049; the development of a new class of reversible, selective MAO-A and MAO-B inhibitors. *J Neural Transm* 1990;(suppl 29):279-292.
- [4] Fittion A, Faulds D, Goa KL. Moclobemide: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness. *Drugs* 1992; 43:561-596.
- [5] Kettler R, Da Prada M, Burkard WP. Comparison of monoamine oxidase-A inhibition by moclobemide in vitro and ex vivo in rats. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360 (suppl 82): 101-102.
- [6] Da Prada M, Kettler R, Keller H, et al. Neurochemical profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine oxidase type A. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248 (I): 400-414.
- [7] Holford NHG, Guentert TW, Dingemanse J, et al. Monoamine oxidase-A: pharmacodynamics in humans of moclobemide, a reversible and selective inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:433-439.
- [8] Koulu M, Scheinin M, Kaartinen A, et al. Inhibition of monoamine oxidase by moclobemide: effect on monoamine metabolism and secretion of anterior pituitary hormones and cortisol in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:243-155.
- [9] Markianos M, Alevizos B, Hatzimanolis J, et al. Effect of monoamine oxidase A inhibition on plasma biogenic amine metabolites in depressed patients. *Psychiatry Res* 1994;52: 259-164.
- [10] Dingemanse J, Korn A, Pfaffen JP, et al. Biochemical effects of high single doses of moclobemide in man: correlation with plasma concentrations. *Psychopharmacology* 1992;(suppl 106):46-48.
- [11] Markianos M, Alevizos V, Stefanis C. Plasma sex hormones and urinary biogenic amine metabolites during treat-

- ment of male depressed patients with the monoamine oxidase inhibitor moclobemide. *Neuroendocrinol Lett* 1991;13 (I):49-55.
- [12] Scheinin M, Koulu M, Vakkuri O, et al. Moclobemide, an inhibitor of MAO-A, does not increase daytime plasma melatonin levels in normal humans. *Prog Neuropsych Biol Psychiatry* 1990; 14: 73-82.
- [13] Simpson GM, Gratz SS. Comparison of the pressor effect of tyramine after treatment with phenelzine and moclobemide in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:286-291.
- [14] Bieck PR, Antonin KH. Oral tyramine pressor test and the safety of monoamine oxidase inhibitor drugs: comparison of brofaromine and tranylcypromine in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(4):237-245.
- [15] Minot R, Lutheringer R, Macher JP. Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7:181-189.
- [16] Monti JM. Effect of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep of depressed patients. *Br J Psychiatry* 1989;155 (suppl 6):61-65.
- [17] Hoff P, Golling H, Kapfhammer HP, et al. Cimoxaton and moclobemide, two new MAO inhibitors: influence on sleep parameters in patients with major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19:249-250.
- [18] Anand R, Wesnes KA. Cognition-enhancing effects of moclobemide a reversible MAO inhibitor, in humans. *Adv Neurol* 1990;51:261-268.
- [19] Wesnes KA, Simpson PM, Christmas L, et al. The effects of moclobemide on cognition. *J Neural Transm Gen Sects* 1989;28 (suppl):91-102.
- [20] Pancheri P, Delle-Chiaie R, Donnini M, et al. Effects of moclobemide on depressive symptoms and cognitive performance in a geriatric population: a controlled comparative study versus imipramine. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 (suppl):S58-73.
- [21] Fairweather DB, Hindmarch I. The behavioral toxicity of reversible inhibitors of monoamine oxidase A: laboratory and clinical investigations. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(suppl 2): S68S-75.
- [22] Allain H, Lieury A, Brunet-Bourgin F, et al. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology* 1992; 106(suppl):S56-61.
- [23] Fulton B, Benfield P. Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1996;52: 450-474.
- [24] Schoerlin MP, Mayersohn M, Hoevels B, et al. Effect of food intake on the relative bioavailability of moclobemide (Ro 11-1163). *J Neural Transm Gen Sect* 1988; 26:115-121.
- [25] Guentert TW, Banken L, Hilton S, et al. Moclobemide: relationships between dose, drug concentration in plasma, and occurrence of adverse events. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(suppl 2): 84S-94S.
- [26] Pons G, Schoerlin MP, Tam YK, et al. Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Pharmacol* 1990;29: 27-31.
- [27] Stoeckel K, Pfaffen JP, Mayersohn M, et al. Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver or kidney function. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82(suppl):94-97.
- [28] Dingemanse J. An update of recent moclobemide interaction data. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7:167-180.
- [29] Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993;342:1419.
- [30] Spigset O, Mjorn-Dal T. Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. *Brit Med J* 1993; 306:248.
- [31] Liebenburg R, Berk M, Winkler G. Serotonergic syndrome after concomitant use of moclobemide and fluoxetine (letter). *Hum Psychopharm* 1996;11:146-147.
- [32] Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of moclobemide (letter). *Lancet* 1994; 343:475.
- [33] Baier D, Philipp M. Effects of antidepressants on sexual function. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1994;62:14-20.
- [34] Philipp M, Kohnen R, Benkert O. A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;7: 149-153.
- [35] DSM-III. Diagnostický a statistický manuál duševních poruch. Americká psychiatrická společnost. 3. revize. [Překlad.] Praha, Výzkumný ústav psychiatrický, „Zprávy“, 74, 1989; 332s.
- [36] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition - revised (DSM-III-R). Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.
- [37] Casacchia M, Carolei A, Barba C, et al. A placebo-controlled study of the antidepressant activity of moclobemide, a new MAO-A inhibitor. *Pharmacopsychiatry* 1984;17: 122-125.
- [38] Botte L, Gilles C, Evrard JL, et al.: Moclobemide versus placebo in the treatment of depression: a multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360(suppl 82): 42-44.
- [39] Hebenstreit GF, Baumhakl U, Chan-Palay V, et al. The treatment of depression in geriatric depressed and demented patients by moclobemide: results from the international multicenter double blind placebo controlled trial. In: Fifth Congress International Psychogeriatric Association, Rome, August 18-23, 1991 (abstr.).
- [40] Ose E, Holm P. Moclobemide and placebo in mild/major depression: a double-blind randomized trial. *Psychopharmacology* 1992;106(suppl):S114-115.
- [41] Larsen JK, Holm P, Hoyer E, et al. Moclobemide and clomipramine in reacti-
- ve depression: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1989;72: 530-536.
- [42] Versiani M, Oggero U, Alterwain P, et al. A double blind comparative trial of moclobemide vs imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry* 1989;155(suppl 6): 72-77.
- [43] Bakish D, Bradwein J, Nair N, et al. A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression: a Canadian multicentre study. *Psychopharmacology* 1992;106(suppl):S98-101.
- [44] Baumhakl U, Biziere K, Fischbach R, et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind multicentre study. *Br J Psychiatry* 1989;155(suppl 6):70-83.
- [45] Barrelet L, Blajev B, Bolzani L, De Saussure C, Kasas A, et al. Multicentre study comparing the efficacy and tolerability of moclobemide and fluvoxamine in hospitalized patients and in outpatients presenting with a major depressive episode. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991;80:3-71.
- [46] Bougerol T, Uchida C, Gachoud JP, Kohler M, Mikkelsen H. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM-III): a French/Swiss double-blind trial. *Psychopharmacology* 1992;106(suppl): S102-108.
- [47] Laux G, Beckmann H, Classen W, Becker T. Moclobemide and maprotiline in the treatment of inpatients with major depressive disorder. *J Neural Transm* 1989;28(suppl):45-52.
- [48] Burner M. Reversible and selective MAO-A inhibitor antidepressant. *Med Hyg* 1990;48:2245-2247.
- [49] De Vanna M, Kummer J, Agnoli A, et al. Moclobemide compared with second-generation antidepressants in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1990;360 (suppl):64-66.
- [50] Guelfi JD, Payan C, Fermanian J, Pedarrosse AM, Manfredi R. Moclobemide versus clomipramine in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 1992;160: 519-524.
- [51] Macher JP, Mirabaud C. A double-blind comparison of moclobemide and amineptine in the treatment of depressed out-patients. *Psychopharmacology* 1992; 106(suppl):S116-117.
- [52] Glue P, Christensen P, Lolk A, Andersen E, Rask P, Kragh-Sørensen P, et al. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993; 28:105-116.
- [53] Larsen JK, Gjerris A, Holm P, et al. Moclobemide in depression: a randomized, multicentre trial against isocarboxazide and clomipramine emphasizing atypical depression. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:564-570.
- [54] Angst J, Scheidegger P, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16(suppl 2):S55-62.

- [55] Angst J, Delini-Stula A, Stabl M, et al. Is a cut-off score a suitable measure of treatment outcome in short-term trials in depression? A methodological meta-analysis. *Hum Psychopharm* **1993**; 8: 311-317.
- [56] Altamura AC, Aguglia E: Moclobemide vs fluoxetine in elderly out-patients with major depression or dysthymia: a double blind-trial (abstract). *Eur Psychiatry* **1994**; 9(suppl):163.
- [57] Gattaz WF, Vogel P, Kick H, et al. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of inpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* **1995**; 15(suppl): 35S-40S.
- [58] Geerts S, Bruynooghe F, De Cuyper H, et al. Moclobemide versus fluoxetine for major depressive episodes. *Clin Neuropharmacol* **1994**; 17(suppl):S50-57.
- [59] Lonnqvist J, Sintonen H, Syvähti E, et al. Antidepressant efficacy and quality of life in depression: a double-blind study with moclobemide and fluoxetine. *Acta Psychiatr Scand* **1994**; 88(9): 363-369.
- [60] Reynaert C, Parent M, Mirel J, et al. Moclobemide versus fluoxetine for a major depressive episode. *Psychopharmacology* **1995**; 118:183-187.
- [61] Williams R, Edwards RA, Newburn GM, et al. A double-blind comparison of moclobemide and fluoxetine in the treatment of depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* **1993**; 37:155-158.
- [62] Barrelet L, Blajev B, Bolzani L, et al. Multicenter study comparing efficacy and tolerance of moclobemide and fluvoxamine in in- and outpatients with a severe depressive episode (in French). *Schweiz Rundsch Med Prax* **1991**; 80:524-528.
- [63] Dönbak S, TürkÇapar MH, Öztürk E, et al. A comparison of moclobemide and sertraline in the treatment of depressive disorders (abstract). *Eur Psychiatry* **1994**; 9(suppl):165s.
- [64] Lonnqvist J, Sihvo S, Syvähti E, et al. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord* **1994**; 32:169-177.
- [65] Heinze G, Rossel L, Gabelic I, et al. Double-blind comparison of moclobemide and tranylcypromine in depression. *Pharmacopsychiatry* **1993**; 32:169-177.
- [66] Gachoud JP, Dick P, Köhler M. Comparison of the efficacy and tolerability of moclobemide and maprotiline in depressed patients treated by general practitioners. *Clin Neuropharmacol* **1994**; 17(suppl):S29-37.
- [67] Steinmeyer EM, Vorbach EU, Arnoldt KH. Efficacy and safety of moclobemide compared with maprotiline in treatment of major depressive disorder. A double-blind multicenter study with parallel groups. *Pharmacopsychiatry* **1993**; 26:246-153.
- [68] Joffe RT, Bakish D. Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry* **1994**; 55:24-25.
- [69] Bakish D, Hooper CL, West DL, et al. Moclobemide and specific serotonin reuptake inhibitor combination treatment of resistant anxiety and depressive disorders. *Hum Psychopharm* **1995**; 10:105-109.
- [70] Nair NPV, Amin M, Holm P, et al. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients: a randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord* **1995**; 11:1-9.
- [71] Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R, et al. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression. An international double-blind, placebo-controlled Trial. *Br J Psychiatry* **1996**; 168:149-157.
- [72] Moll E, Neumann N, Schmid-Burgk W, Stabl M, Amrein R. Safety and efficacy during long-term treatment with moclobemide. *Clin Neuropharmacology* **1994**; 17(suppl 1):S74-87.
- [73] Amrein R, Hetzel W, Stabl M, Schmid-Burgk W. RIMA - A new concept in the treatment of depression with moclobemide. *Int Clin Psychopharm* **1993**; 7: 123-132.
- [74] Botte L, Gilles G, Evrard JL, et al. Moclobemide versus placebo in the treatment of depression: a multicentre study in Belgium. *Acta Psychiatr Scand* **1990**; 82(suppl 360):42.
- [75] Pétursson H. Studies of reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in dysthymia. *Acta Psychiatr Scand* **1995**; 91(suppl 386):36-39.
- [76] Buller R. Reversible inhibitors of monoamine oxidase A in anxiety disorders. *Clin Neuropharm* **1995** 18(suppl 2):S38-44.
- [77] Höschl C. Psychiatrie pro praktické lékaře. Praha, Nakl. H+H, **1996**.
- [78] Dilbaz N, Arihan AG. Reversible MAO inhibitor in the treatment of panic disorder. Presented at the 9th World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, Brazil, June 6-12, 1993.
- [79] Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. *Br J Psychiatry* **1992**; 161:353-360.
- [80] Montgomery SA (ed.). Social phobia. A Clinical Review. WPA, **1995** (Český překlad a úprava J. Raboch: Kapesní příručka o sociální fobii, Hoffman-La Roche 1997).
- [81] Young JG, Cohen DJ, Waldo MD, Feit R, Roth JA. Platelet monoamine oxidase activity in children and adolescents with psychiatric disorders. *Schizophrenia Bull* **1980**; 6:324-333.
- [82] Trott GE, Friese HJ, Menzel M, Nissen G. Use of moclobemide in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* **1992**; 106:S134-136.
- [83] Berlin I, Sadd S, Spreux-Varoquaux O, et al. The reversible monoamino oxidase-A inhibitor moclobemide facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Therapie* **1995**; 50 (suppl.):abstract no. 357.
- [84] Takáts A, Tárczy N, Simó M, et al. Moclobemid/Aurorix treatment in Parkinson's disease with depression. *New Trends Clin Neuropharmacol* **1994**; 8:260.
- [85] Sieradzan K, Channon S, Ramponi C, Stern GM, Lees AJ, Youdim MBH. The therapeutic potential of moclobemide, a reversible selective monoamine oxidase A inhibitor in Parkinson's disease. *J Clin Psychopharmacol* **1995**; 15 (suppl 2): 51S-59.
- [86] Lingjaerde O, Reichbor-Kjennerud T, Haggag A, et al. Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor moclobemide and placebo. *Acta Psychiatr Scand* **1993**; 88:372-80.
- [87] Wilson A, Hickie I, Wright M, et al. Moclobemide in chronic fatigue syndrome: a double - blind, placebo - controlled trial (abstract). *Neuropsychopharmacology* **1994**; 10 (suppl):24.
- [88] Campos JAO, Deitos TF, Lima MC, Salomao K, Salomao S, Souza ACP. Use of sleep questionnaires in assessing the effect of moclobemide on the sleep profiles of depressive patients. *Clin Neuropharmacol* **1994**; 17(suppl 1): S19-28.
- [89] Ramaekers JG, van Veggel LMA, O'Hanlon JF. A cross-study comparison of the effect of moclobemide and brofaromine on actual driving performance and estimated sleep. *Clin Neuropharmacology* **1994**; 17(suppl 1):S9-18.
- [90] Minot R, Luthringer R, Macher JP. Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol* **1993**; 7: 181-189.
- [91] Hill S, Yau K, Whitwam J: MAOIs to RIMAs in anaesthesia. A literature review. *Psychopharmacology* **1992**; 106:43.
- [92] Micromedex 1994-1997, Inc. Volume 94 Expiration Date: 31/12/97